



TITLE:

MCL1 inhibition is effective against a subset of small-cell lung cancer with high MCL1 and low BCL-XL expression(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Yasuda, Yuto

CITATION:

Yasuda, Yuto. MCL1 inhibition is effective against a subset of small-cell lung cancer with high MCL1 and low BCL-XL expression. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-07-27

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22688>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	安 田 有 斗
論文題目	MCL1 inhibition is effective against a subset of small-cell lung cancer with high MCL1 and low BCL-X _L expression (MCL1 阻害は MCL1 高発現/BCL-X _L 低発現の小細胞肺癌に有効である)		
(論文内容の要旨)			
<p>進行期小細胞肺癌の3年生存率は5%以下であり、新たな治療法の開発が急務である。小細胞肺癌のほぼすべての細胞で <i>TP53</i> 変異が存在することが知られており、<i>TP53</i> 変異による機能欠失は抗アポトーシスに関わる BCL-2 ファミリーの発現を変化させることが知られている。抗アポトーシス系 BCL-2 ファミリーのうち重要とされるのが、MCL1, BCL-2, BCL-X_Lである。BCL-2, BCL-X_Lを標的とした治療については、小細胞肺癌においても有効な可能性が示唆されているものの、MCL1 を標的とした治療については十分検討されていない。MCL1 は様々ながんでの発現が知られている。近年、MCL1 を選択的に阻害する S63845 が開発され、血液悪性腫瘍、乳癌、咽頭癌、前立腺癌などで有効であることが確認されている。本研究では、小細胞肺癌における MCL1 の発現傾向および MCL1 阻害剤 S63845 の有効性を検討した。</p>			
<p>2001年から2017年にかけて京都大学医学部附属病院で外科的に切除された小細胞肺癌連続28症例の病理検体から Tissue microarray を作成した。患者情報とリンクすることができた25例について、MCL1, BCL-X_L, BCL-2 の免疫染色を行ったところ、12例が MCL1 高発現/BCL-X_L低発現/BCL-2 低発現を呈した。近年、Rudin らは小細胞肺癌を ASCL1, NEUROD1, YAP1 および POU2F3 で分類することを提唱しており、これらについても免疫染色を行った。複数陽性やすべて陰性の症例はあるものの、MCL1 高発現/BCL-X_L低発現/BCL-2 低発現症例は POU2F3 サブタイプで最もよくみられた。</p> <p>次に、小細胞肺癌細胞株5種類を用いて S63845 の感受性と MCL1, BCL-X_L, BCL-2 の発現について評価したところ、MCL1 高発現/BCL-X_L低発現を呈した2種類の細胞株において S63845 曝露により細胞生存率が低下することがわかった。これらの細胞では、S63845 の曝露により MCL1:BAK 結合が阻害され、caspase 3/7 活性に至りアポトーシスが誘導された。さらに、Xenograft モデルを用いて in vivo における効果を確認したところ、シスプラチン・エトポシド療法と同程度の抗腫瘍効果が確認された。</p> <p>一方、BCL-X_Lまたは BCL-X_L/BCL-2 の高発現の細胞株において、これらの遺伝子をノックダウンしたところ、S63845 の感受性が改善された。そのため BCL-X_L/BCL-2 の阻害剤である Navitoclax と S63845 の併用について検討したところ、in vitro では併用療法により細胞生存率は低下したが、in vivo ではホストに対する死亡毒性のため治療効果域が狭く有用性は認めなかった。</p>			
<p>以上の結果から、MCL1 阻害は小細胞肺癌において有効であるが、MCL1 高発現/BCL-X_L低発現を呈する小細胞肺癌において適応されるべきであると考えられた。</p>			

（論文審査の結果の要旨）			
<p>進行小細胞肺癌は、3年生存率が5%以下と予後不良の悪性腫瘍の一つであり、新たな治療戦略の開発が求められている。本研究では、抗アポトーシスに関わる BCL-2 ファミリー（MCL1, BCL-X_L, BCL-2）に着目し、まず、MCL1, BCL-X_L, BCL-2 の発現を免疫組織化学染色により小細胞肺癌患者検体で検討すると、48%で MCL1 高発現/BCL-X_L低発現/BCL-2 低発現がみられた。次に、小細胞肺癌患者の胸水から樹立した癌細胞株も含めた、複数の小細胞肺癌細胞株を用いて、MCL1 阻害薬（S63845）の有効性を in vitro / in vivo の実験で多角的に検討した。MCL1 高発現/BCL-X_L低発現の細胞株では S63845 により細胞生存率が低下し、シスプラチン・エトポシド併用に匹敵する抗腫瘍効果を認めた。また、この効果は、濃度依存的な MCL1: BAK 結合阻害によることが示唆された。BCL-X_Lまたは BCL-X_L/BCL-2 高発現の細胞株では、これらをノックダウンすることにより S63845 の感受性が改善された。BCL-X_L/BCL-2 阻害剤と S63845 との併用により、in vitro では細胞生存率はさらに低下したが、in vivo では毒性のため抗腫瘍効果の確認には至らなかった。</p> <p>以上の研究は小細胞肺癌における MCL1 阻害治療の有効性の解明に貢献し、小細胞肺癌における個別化医療を含めた新規治療戦略の開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 5 月 22 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			